

FACULTÉ DE MEDECINE DE PARIS

ANNEE 1935

N°

THÈSE

112

POUR LE

DOCTORAT de L'UNIVERSITÉ de PARIS
(Mention Médecine)

PAR

Ivan St. RIZOF

Né le 23 Novembre 1908, à Debréné (Bulgarie)

**Recherches sur le traitement
du cancer cutané
par certaines lecithines**

Le Président de Thèse : M. GOUGEROT, Professeur

LIBRAIRIE L. RODSTEIN
17, Rue Cujas, 17
PARIS (V°)

—
1935

Digitized by the Internet Archive
in 2026

THÈSE

POUR LE

DOCTORAT de L'UNIVERSITÉ de PARIS

(Mention Médecine)

PAR

Ivan St. RIZOF

Né le 23 Novembre 1908, à Debréné (Bulgarie)

Recherches sur le traitement du cancer cutané par certaines lecithines

Le Président de Thèse : M. GOUGEROT, Professeur

LIBRAIRIE L. RODSTEIN
17, Rue Cujas, 17
PARIS (V°)

1935

LE DOYEN : M. ROUSSY.

I. — PROFESSEURS

Anatomie
 Anatomie médico-chirurgicale et chirurgie expérimentale
 Physiologie
 Physique médicale
 Chimie médicale
 Bactériologie
 Parasitologie et histoire naturelle médicale
 Pathologie et thérapeutique générales
 Pathologie médicale
 Pathologie chirurgicale
 Anatomie pathologique
 Histologie
 Pharmacologie et matière médicale
 Thérapeutique
 Hygiène et médecine préventive
 Médecine légale
 Histoire de la médecine et de la chirurgie
 Pathologie expérimentale et comparée
 Hydrologie thérapeutique et climatologie

Clinique médicale

Hygiène et clinique de la première enfance
 Clinique des maladies des enfants
 Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale
 Clinique des maladies cutanées et syphilitiques
 Clinique des maladies du système nerveux
 Clinique des maladies infectieuses

Clinique chirurgicale

Clinique ophtalmologique
 Clinique urologique

Clinique d'accouchements

Clinique gynécologique
 Clinique chirurgicale infantile et orthopédie
 Clinique thérapeutique médicale
 Clinique oto-rhino-laryngologique
 Clinique thérapeutique chirurgicale
 Clinique propédeutique
 Clinique de la tuberculose
 Clinique chirurgicale orthopédique de l'adulte

Professeurs sans chaire

MM.
 ROUVIERE.

PROUST.
 LÉON BINET.
 STROHL.
 DESGREZ.
 Robert DEBRE.
 BRUMPT.
 BAUDOUIN.
 CLERC.
 CHEVASSU.
 ROUSSY.
 CHAMPY.
 TIFFENEAU.
 LOEPER.
 TANON.
 BALTHAZARD.
 LAIGNEL-LAVASTINE.
 FIESSINGER.
 M. VILLARET.
 ACHARD.
 BEZANÇON.
 CARNOT.
 Marcel LABBE.
 LEREBoullet.
 NOBECOURT.

H. CLAUDE.
 GOUGEROT.
 GUILLAIN.
 LEMIERRE.
 CUNEO.
 GOSSET.
 GREGOIRE.
 LENORMANT.
 TERRIEN.
 MARION.
 BRINDEAU.
 COUVELAIRE.
 JEANNIN.
 J.-L. FAURE.
 OMBREDANNE.
 RATHERY.
 LEMAITRE.
 Pierre DUVAL.
 SERGENT.
 Léon BERNARD.
 MATHIEU.
 HOVELACQUE.
 MULON.
 OLIVIER.
 VERNE.



II. — AGREGES EN EXERCICE

MM.	MM.
ALAJOUANINE . Neurologie et Psychiâtrie.	LAROCHE (Guy). Pathologie médicale.
BENARD (Henri). Pathologie médicale.	LEMAIRE Pathologie expérimentale.
BERNARD E. ... Pathologie médicale.	LEVEUF Pathologie chirurgicale.
BOULIN Pathologie médicale.	Mlle J. LEVY .. Pharmacologie.
BROCQ Pathologie chirurgicale.	LEVY-VALENSI . Neurologie et Psychiâtrie.
BULLIARD Histologie.	MOREAU Pathologie médicale.
CATHALA Pathologie médicale.	MOULONGUET . Pathologie chirurgicale.
CHABROL Pathologie médicale.	MOUQUIN Pathologie médicale.
CHEVALLIER .. Pathologie médicale.	ÖBERLING
DOGNON Physique.	PETIT-DUTAILLIS. . Pathologie chirurgicale.
DONZELOT Pathologie médicale.	PIEDELIEVRE . Médecine légale.
FEY Urologie.	PORTES Obstétrique.
GALLIARD Parasitologie.	QUENU Pathologie chirurgicale.
GASTINEL Bactériologie.	RICHET Physiologie.
GATELLIER ... Pathologie chirurgicale.	SANNIE Chimie biologique.
DE GAUDART D'ALLAINES. Pathologie chirurgicale.	SENEQUE Pathologie chirurgicale.
GAYET Physiologie.	SEZARY Dermatologie et syphiligraphie.
GIROUD Histologie.	TROISIER Pathologie expérimentale.
HAGUENAU Pathologie médicale.	TURPIN Pathologie médicale.
HALPHEN .. Oto-rhino-laryngologie.	VALLERY-RADOT (Pasteur). Pathologie médicale.
HAZARD Pharmacologie.	VELTER Ophthalmologie.
HUGUENIN Anatomie pathologique.	VIGNES Obstétrique.
JOANNON Hygiène.	WILMOTH Pathologie chirurgicale.
LABBE (Henri) . Chimie biologique.	
LACOMME Obstétrique.	
LANTUEJOUL .. Obstétrique.	

III. — AGREGES RAPPELES A L'EXERCICE

pour le service des examens

MM.	MM.
ALGLAVE Pathologie chirurgicale.	LEROUX Anatomie pathologique.
BUSQUET Pharmacologie.	NEVEU-LEMAIRE. . Parasitologie.
CHAILLEY-BERT Physiologie.	ZIMMERN Physique.

IV. — AGREGES CHARGES DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE A TITRE PERMANENT

MM.		MM.	
ABRAMI	Clinique médicale.	GUENIOT	Clinique obstétricale
AUBERTIN	Clinique médicale.	LE LORIER	Clinique obstétricale
BRULE	Clinique médicale.	LEVY-SOLAL ...	Clinique obstétricale
CHIRAY	Clinique médicale.	METZGER	Clinique obstétricale
DUVOIR	Clinique médicale.		
HARVIER	Clinique médicale.		
LIAN	Clinique médicale.		

MM.

BASSET	Clinique chirurgicale.
CADENAT	Clinique chirurgicale.
HEITZ-BOYER	Clinique chirurgicale.
MOCQUOT	Clinique chirurgicale.
MOURE	Clinique chirurgicale.
SCHWARTZ	Clinique chirurgicale.

V. — CHARGES DE COURS

MM.

CHAILLEY-BERT, agrégé	Education physique.
FREY	Stomatologie.
LEDOUX-LEBARD	Radiologie clinique.
WEIL-HALLE	Puériculture.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MON PERE

A MA MERE

Bien faible témoignage de ma profonde affection
et de ma reconnaissance pour tous les sacrifices con-
sentis.

A MA SŒUR

A MES FRERES

MEIS ET AMICIS

à Monsieur JUSTIN GODART

*ancien ministre
sénateur du Rhône*

en témoignage de notre profonde admiration

à Monsieur GEORGES DESBONS

*docteur en droit
avocat à la Cour d'Appel de Paris*

à notre maître et président de thèse

MONSIEUR LE PROFESSEUR GOUGEROT

*Officier de la Légion d'honneur
professeur des maladies cutanées et syphilitiques
médecin de l'hôpital Saint-Louis
président de la Société de Dermatologie
président de la Société Française de Prophylaxie
sanitaire et morale*

qui nous a fait le très grand honneur
d'accepter la présidence de cette thèse.
Nous sommes heureux de lui exprimer
ici toute notre admiration et profonde
gratitude pour son enseignement éclairé
qu'il nous a toujours prodigué.

A NOTRE JURY DE THESE

à la mémoire de notre maître M. le Docteur LOUSTE

*Chevalier de la Légion d'honneur
médecin de l'hôpital Saint-Louis*

dans le service duquel nous avons suivi
nos malades et effectué ce travail.

à Monsieur le Docteur E. JUSTER

assistant de l'hôpital Saint-Louis

à qui nous devons le sujet de ce travail
et qui nous a prodigué ses conseils avec
la plus grande bienveillance, toute notre
gratitude et notre regret de n'avoir pu
faire mieux.

à Monsieur CAILLAU

professeur à l'Ecole de Médecine de Rouen

qui a bien voulu nous apporter son aide
précieuse, en témoignage de notre vive
reconnaissance.

à MM. les Docteurs THIBAUT et LEVY-FRANCKEL
*assistants de l'hôpital Saint-Louis qui nous ont toujours
réservé le meilleur accueil dans le service*

Respectueux témoignage de notre re-
connaissance.

à Madame PUTIN
infirmière en chef du service de M. le Docteur Louste

à mes amis Messieurs LACHTER et TEMERSON
internes des hôpitaux

A MES MAÎTRES DES HOPITAUX DE MONTPELLIER

A MES MAÎTRES DES HOPITAUX DE PARIS

Monsieur le professeur P. CARNOT

Monsieur le docteur CHIFOLIAU

Monsieur le professeur LOEPER

Monsieur le professeur LEREBOULET

Monsieur le professeur GOUGEROT

Monsieur le professeur G. GUILLAIN

Monsieur le professeur agrégé EICALLE

Monsieur le professeur LEMIERRE

Monsieur le professeur G. MARION

Monsieur le professeur agrégé HEITZ-BOYER

Monsieur le professeur LEMAITRE

Monsieur le professeur CLAUDE

Monsieur le professeur TERRIEN

RECHERCHES SUR LE TRAITEMENT DU CANCER CUTANE PAR CERTAINES LECITHINES

INTRODUCTION

Nos connaissances sur le cancer se sont multipliées durant ces dernières années. Les efforts des chimistes et biologistes nous ont valu une série de découvertes remarquables. Ces travaux peuvent devenir le point de départ d'une conception scientifique des causes du cancer.

Ils nous apportent la possibilité d'une thérapeutique basée sur l'étiologie et la pathogénie de la maladie cancéreuse. Jusqu'à présent nous n'avons su qu'enlever par le bistouri, ou détruire par l'électricité ou les radiations les tumeurs malignes.

Dans un avenir qui n'est peut-être pas très éloigné, nous pouvons espérer modifier le terrain cancéreux, local et général, rétablir le fonctionnement normal des glandes et des humeurs perturbées et surtout détruire ou empêcher d'agir les substances chimiques cancérogènes.

Sur les conseils du docteur Juster, nous avons entrepris de faire connaître dans notre thèse les travaux ré-

cents qui orientent dans une voie nouvelle la thérapeutique du cancer.

Ce travail renfermera sans doute des lacunes, mais il aura, au moins le mérite d'attirer l'attention sur des points intéressants et assez peu connus et d'appeler de nouvelles recherches plus étendues et plus complètes.

Nous commencerons par étudier la cellule cancéreuse, le terrain cancéreux général et local, les corps cancérigènes nous en tirerons comme conclusion une nouvelle interprétation de la maladie cancéreuse, perturbation cellulaire d'origine chimique ce qui nous conduira à l'espoir des essais thérapeutiques faits avec certaine lécithines dans les cancers cutanés.

CELLULE ET TERRAIN CANCEREUX

Cellule cancéreuse. — Le métabolisme chimique de la cellule cancéreuse est mieux connu depuis les travaux de Warburg et de ses élèves. Il se caractérise d'après ces auteurs, par une forte action glycolytique et par une insuffisance de la fonction respiratoire. C'est un métabolisme essentiellement fermentatif. La cellule cancéreuse se comporterait comme une levure et non comme une cellule normale.

Elle est capable de vivre un certain temps au moins sans oxygène, aux dépens de l'énergie libérée par la glycolyse.

Le muscle en travail, les tissus embryonnaires glycolysent également; mais ils résynthétisent l'acide lactique en glycogène, grâce à la réaction de Pasteur-Mayerhof qui réclame de l'oxygène pour s'effectuer. Dans le cancer, le pouvoir d'oxydation de la cellule ayant diminué, la réaction de Pasteur-Mayerhof est toujours incomplète et incapable de débarrasser les tissus de tout l'acide lactique formé. Il se peut que certains ferments aient disparu ou soient altérés (ferments, déshydrogénase de l'acide lactique, Maisin).

Le tissu néoplasique forme 5 à 10 fois plus d'acide lactique qu'un tissu correspondant. Le tissu cancéreux

n'est pas capable d'utiliser certains éthers phosphoriques du glucose que les tissus normaux sont capables de dégrader.

Certains corps cancérigènes diminuent le pouvoir d'absorption d'oxygène des cellules vivantes et altèrent la déshydrogénèse qui mène à la resynthèse de l'acide lactique ou glucose.

Le métabolisme des hydrates de carbone n'est pas le seul touché dans le cancer. Dans les tissus cancéreux on trouve une augmentation du cholestérol et une diminution des lecithines, des perturbations dans la formation des acides acrinés (séparation de l'arginase, augmentation du tryptophane), une élévation notable du rap-

k

port — (potassium augmenté, calcium diminué), une Ca

teneur plus élevée en zinc, en phosphore méleique et liquïdique, en glutation.

Enfin, le pH cellulaire du tissu cancéreux serait moins élevé que le pH de cellules normales.

La culture des tissus, due à Carel, a révélé certaines particularités du tissu cancéreux : capacité de proliférer d'une seule cellule comme le macrophage du sang, possibilité de phagocyter, de proliférer en absence de suc embryonnaire, comme les globules blancs, sensibilité à l'augmentation de l'acidité du milieu, avec possibilité de supporter une alcalinité marquée.

Terrain cancéreux. — Le terrain sur lequel évolue la cellule cancéreuse a suscité, ces temps derniers, des travaux remarquables. Parmi les auteurs il faut citer

l'école belge et plus particulièrement Reding. Cet auteur a mis en évidence chez les cancéreux les symptômes humoraux suivant : Ph alcalin, Ca abaissé, courbe d'hyperglycémie anormale.

L'alcalose légère qu'on trouve chez certains cancéreux s'observe aussi dans d'autres états pathologiques (Bigwood). Tous les cancers (certains cancers cutanés entre autres) ne s'accompagnent pas d'alcalose.

Par contre la glycolyse anaerobique des tumeurs cancéreuses, qui conditionne l'activité et la croissance du tissu cancéreux est fonction du degré d'alcalinité du milieu. Inversement l'acidification de l'organisme, qui détermine une augmentation de l'ammoniaque urinaire, augmente le calcium du sang qui est diminué chez les cancéreux.

MM. les docteurs Juster, Delbet et Fraincevic d'après leur propre expérience ont constaté que le plus souvent les urines des cancéreux évolutifs ont un pH alcalin.

Ainsi est-il logique d'admettre que dans l'évolution de la maladie cancéreuse, comme d'ailleurs dans toutes les affections humaines, interviennent des perturbations humorales. Les modifications de l'équilibre acide-base du sang dans le sens de l'alcalose créent un terrain favorable à l'évolution du cancer.

La question du terrain général humoral nous conduit à l'étude du terrain local tissulaire.

L'aptitude à la cancérisation est en effet extrêmement variable suivant les organes, les espèces animales, et même suivant les races dans une même espèce ani-

male. Ainsi le goudron provoque le cancer chez la souris et le lapin et est inactif pour le cobaye.

Le lapin blanc « russe » est plus facilement cancérisable que le lapin ordinaire. D'autres agents cancérigènes (spiroptère, cysticerque) sont actifs chez certains animaux alors qu'ils sont inoffensifs pour d'autres animaux de race voisine (rats et souris par exemple).

Chez l'homme, l'exemple le plus net de l'aptitude variable des tissus à la cancérisation nous est fourni par ce fait observé par des médecins coloniaux particulièrement compétents; le cancer cutané très rare chez les nègres vivant en Afrique existe fréquemment chez les nègres albinos.

En Europe nous voyons sur la peau du visage des individus vivant au grand air et d'hygiène précaire (marins, paysans) beaucoup plus de cancers sur la peau que chez des citadins sédentaires et soignés.

Nous ajouterons que certains auteurs n'ont jamais observé de cancer cutané chez les femmes coquettes, qui font usage quotidien de crème, poudre et fards.

La peau du visage de ces femmes peut être le siège de dermatoses multiples, mais elle paraît difficilement cancérisable.

A l'intérieur de nos organes nous trouvons des différences analogues dans l'aptitude à la cancérisation.

Nous mentionnerons seulement la rareté du cancer du jéjuno-iléon (le cas sur plus de 2.500 cancers traités au centre anti-cancéreux de Toulouse, par le professeur Duening). C'est dans cette partie de l'intestin grêle que se déversent la bile et le suc pancréatique; à ce niveau la

secrétion intestinale est très alcaline. M. Juster croit que les conditions de vie des cellules du jéjunum-iléon créent un état défavorable à la cancérisation.

La bile, le suc pancréatique, l'alcalinité locale du milieu interviennent dans cette quasi-immunité de cette partie de l'intestin. Il serait intéressant de reproduire expérimentalement ces conditions biologiques dans le cancer des animaux.

Il faut donc, pour faire du cancer un tissu apte à la cancérisation, c'est-à-dire qui se trouve dans des conditions de vie cellulaire permettant l'action des substances cancérigènes. Dans les dermatoses précancéreuses (xerodermopigmentosum, radiodermes, leucoplasie, etc...), se trouvent réunies les conditions optima de vulnérabilité de cellules de la peau par les agents cancérigènes, et les possibilités maxima d'évolution du tissu néoplasique.

ROLE DES POISONS CHIMIQUES DANS L'ETIOLOGIE DU CANCER

GOUDRON DE HOUILLE — CARBURES D'HYDROGÈNE
PRODUITS ORGANIQUES D'ORIGINE PHÉNANTRENIQUE

En 1913 deux biologistes japonais « Yamagiwa et Ytchikawa » badigeonnant avec du goudron de houille la peau de quelques chiens, cobayes et rats, tentaient de produire chez ces animaux des cancers cutanés. Leurs résultats furent négatifs, insuccès dû au choix malheureux d'animaux réfractaires. Mais en 1915, ayant opéré sur un lapin, les mêmes auteurs publiaient les premiers résultats de cancérisation expérimentale par le goudron.

Cette découverte de Yamagiwa et Ytchikawa présentait un double intérêt. Elle créait une méthode de choix pour produire des tumeurs malignes, pour faire apparaître ces tumeurs chez un haut pourcentage d'animaux traités, enfin pour observer de façon continue leur formation et leur évolution. Dès 1919 elle suscitait de très nombreux travaux et son emploi devenait classique. Mais aussi, en attirant l'attention sur cette curieuse propriété du goudron de houille, ne posait-elle pas de pro-

blème chimique si difficile de l'identification des constituants actifs? Tel fut le but e belles recherches entreprises en 1924 et poursuivies depuis 1930 par la brillante école de Kennaway et Cook, du cancer Hospital et du Research institut de Londres.

Limitées à leur début, ces recherches ont pris, en 1931, un développement imprévu. On se proposait d'extraire des goudrons de houille un ou plusieurs constituants actifs. Si Cook, Hewett et Hierger n'y sont parvenus qu'il y a quelques mois, par contre la synthèse et l'étude physiologique de plus de cinquante carbures polycycliques leur avait permis, dès 1931, d'ouvrir un chapitre nouveau de chimie organique, celui des carbures synthétiques cancérigènes. Ce cadre fut singulièrement élargi le jour ou ces savants observaient une troublante parenté chimique entre les carbures cancérigènes et certaines molécules à intérêt physiologique : stérols, acides biliaires, hormones sexuelles.

Pour que le cancer expérimental soit provoqué, il ne faut pas seulement choisir l'animal d'expérimentation, mais encore l'origine et la préparation du goudron. Chez le lapin ou la souris il faut que tous les goudrons aient les mêmes propriétés cancérigènes. C'est ainsi que les goudrons de hauts fourneaux, riches en composés phénoliques, sont inactifs. D'autres goudrons de diverses origines ont une activité irrégulière. Quand aux goudrons de houille ils sont très actifs.

Les premières expériences eurent pour but de fractionner ces goudrons actifs, par voies physique et chimique.

En 1922, Murray avait publié la préparation d'un extrait éthéré qui développait 50 tumeurs sur 100 animaux traités, donc extrait très actif. Kennaway en 1924 procédant à la distillation fractionnée de cette portion éthérosoluble, établit que les constituants cancérigènes distillent entre 100° et 150°. La fraction ainsi séparée ne contient que des traces d'azote et d'arsenic. En l'épuisant par milieux acides ou basiques sont activité subsiste. Il en conclut que des constituants du goudron à bas point d'ébullition, les constituants acides ou basiques l'arsenic ne sont pas essentiels pour la production des tumeurs

Ce travail de Kenaway infirmait donc les résultats déjà publiés par quelques auteurs et selon lesquels on substances aussi différentes que le sont le pyrrol, la benzidine, l'aniline ou l'arsenir, pouvaient être mises en causes.

En présence d'insuccès analytiques répétés, on entreprend alors l'étude directe des constituants déjà connus du goudron de houille. On s'adresse pour cela au lapin et à la souris. Chez le lapin on badigeonne les deux oreilles (faces internes) avec le produit supposé concérigène ou sa solution benzenique. Chez la souris on dépose une goutte du produit sur la nuque ou sur une autre région du dos de l'animal; dans les deux cas, on procède à deux (traitement) ou trois badigeonnages par semaine. Mais après six ou douze mois de ce traitement, on n'observe dans aucun cas la formation d'épithéliomas ni de papillomes. Un premier groupe de 16 constituants du goudron de houille bouillant au-

dessus de 270°, fournit des résultats entièrement négatifs.

Une autre étude d'un 2^e groupe comprenant 24 molécules aromatiques, et dont certaines comme le cyclohexène produisaient une forte irritation locale, devait être décevante. Toutes les tentatives directes ou indirectes de 1924 à 1930 pour identifier dans le goudron de houille un principe actif restaient infructueuses, et les conclusions peu encourageantes que Kennaway formulait, demeuraient valable (en 1924): « Il nous semble, écrivait-il, que la substance active est un constituant encore inconnu, instable, et présent en quantités peut être aussi minimes que les vitamines dans les aliments. Comme dans le cas des hormones son identification peut être différée jusqu'à ce que des préparations très concentrées puissent être obtenues ». On ne connaissait donc pas jusque là aucun composé organique défini, doué de la propriété cancérigène.

Cependant, un jour une étape n'avait-elle été franchie où chauffant de l'isoprène à 820°, dans un courant d'hydrogène, Kenneway avait observé que le goudron obtenu était remarquablement cancérigène chez la souris?

Ce goudron d'isoprène produisait sur cent animaux traités 17 tumeurs environ lorsqu'il était obtenu à 700°; 95 lorsqu'il était obtenu à 920°. Plutôt que d'interpréter ce premier résultat Kennaway le confirmait en 1925 par des recherches analogues sur l'acétylène et en 1930 par un travail sur la trétraline établissant ainsi pour la première fois que la *propriété cancérigène pouvait appar-*

tenir à des carbures et vraisemblablement à des carbures polycycliques formés par pyrogénéation.

Une deuxième découverte, d'ordre physique complétait en 1930 ce résultat assez méconnu. Etudiant des produits cancérigènes très différents naturels ou artificiels, goudron de houille, goudrons d'isoprène, goudrons d'acétylène, etc.; Hieger découvre alors le spectre de fluorescence est souvent commun, spectre caractéristique à trois bandes situées à 4.000, 4.180, 4.400 angströms. Or ce spectre est très voisin de celui fourni par un carbure tétracyclique/1:2-benzanthracène.

Ainsi, furent définitivement orientées les recherches non seulement sur les hydrocarbures polycycliques aromatiques, mais principalement sur ceux qui possédaient le squelette benzanthracénique. En 1931, Cook établit en premier lieu que l'hydrocarbure 1:2:5:6-dibenzanthracène que l'on prépare en partant de 2-méthyl-1:1-dinaphtylcétone ou de la 2-méthyl-2:2'-dinaphtylcétone par suite d'une isomérisation due au chauffage à 400°-450° pendant 1 à 2 heures possédait une forte action cancérigène.

Cette rectification fut très importante. Quoi qu'il en soit l'expérimentation avait été poursuivie par 19 séries de souris comprenant 273 animaux. Sur ces 273 souris, 233 avaient été traitées avec des solutions benzeniques de ce carbure à 3 % et avaient fourni 21 papillomes et 77 épithéliomas, les deux tiers de ces tumeurs apparaissant entre le septième et le neuvième mois de traitement.

Cependant, l'échantillon de 1:2:5:6-dibenzanthracène

ne, qui possédait ces propriétés cancérigènes indiscutables était jaune, couleur annoncée par d'autres auteurs et indépendante du mode de synthèse et il paraissait plus probable à Cook qu'un hydrocarbure de cette structure fut incolore. Le pouvoir cancérigène était-il dû au carbure ou à une impureté?

Ce dibenzanthracène fut donc soumis à de nombreuses purifications : cristallisations dans le xylène, transformation en picrate et après décomposition, nouvelles cristallisations dans le benzène. L'hydrocarbure récupéré fut encore jaune. Cook eut l'idée d'agiter sa solution toluénique froide avec de l'acide sulfurique concentré, et il obtint, de ses prévisions: des cristaux incolores.

Une deuxième méthode de purification pouvait être employée, consistant à faire agir l'anhydride maléique. L'impureté colorée sans doute le 2':3'-naphta-2:3-phenanthrène fournissait dans ce cas un composé d'addition soluble dans les alcalis.

Plusieurs échantillons de 1:2:5:6-dibenzanthracène pur, ainsi obtenu par deux voies différentes, furent soumis à de nouveaux essais sur la souris. Sur 93 animaux ils produisaient 30 épithéliomas et 12 papillomes.

Une solution à 3 p. 10.000 dans le benzène fit même apparaître 4 épithéliomas et 1 papillome sur 20 souris. On avait au 2':3'-naphta-2:3-phenanthrène auquel était vraisemblablement due la couleur jaune, il se démontra dépourvu de toute activité. Il était rigoureusement démontré que la cancérisation n'était pas due à quelque

impureté adhérente. Jusqu'en 1932 (mai) les mêmes auteurs ont pu produire à l'aide de 1:2:5:6-dibenzanthracène pur 31 papillomes et 102 épithéliomas cutanés. A ces observations sur la souris, récemment confirmées par Maisin, il faut ajouter les résultats concordants de Peacock sur la poule. Utilisé en solution à 1 p. 1.000 dans un véhicule gras et injecté, le 1:2:5:6-dibenzanthracène provoque l'apparition de sarcomes cellulaires. Ce fait fut établi en 1932 par Burrows, Hieger et Kennaway, sur la souris et le rat; tout dernièrement par Lacassagne sur le lapin. L'une de ces tumeurs provoquées chez la souris, touchait, il y a quelques mois à la 67^e transplantation et chez le rat la 40^e génération a été atteinte.

Cette énumération n'est pas inutile si l'on songe qu'il s'agit ici de premier exemple connu d'une molécule de synthèse produisant à faibles doses le cancer expérimental.

Si l'on dilue la solution de dibenzanthracène (au dixième par exemple) soit 3p10.000 on modifie plus le délai d'apparition des épithéliomas que leur nombre, de telle sorte que pour juger de l'activité de plusieurs substances cancérigènes il est préférable de comparer les temps de latence que le pourcentage obtenu des tumeurs sur la totalité des animaux traités. C'est en utilisant ce prétexte quantitatif que Cook put alors étudier la propriété cancérigène dans ses rapports avec la constitution chimique.

Peu après, qu'il entreprit cette vaste étude, et en raison de l'activité bien établi du 1:2:5:6-dibenzanthra-

cène, Cook choisit pour ses essais des structures aromatiques très condensées. Son premier atlas sur cette pharmacodynamie nouvelle comporte plus de 50 carbures polycycliques aromatiques, tous préparés par synthèse.

PRODUITS ORGANIQUES D'ORIGINE PHÉNANTHRENIQUE

Un facteur qui est commun à tous les carbures cancérigènes étudiés jusqu'ici est la présence de la structure phénaanthrénique. Il est étrange que cette même structure se retrouve, à l'hydrogénation près, dans plusieurs composés à forte activité biologique: alcaloïdes, poisons cardiaques, vitamines D, etc...

Voici trois squelettes de constitution où figure le système cyclique du phénaanthrène (tableau I).

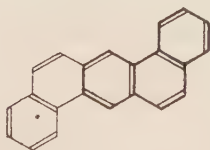
Il s'agit en I du cholestérol ou à quelques modifications près d'un acide biliaire d'après les formules actuelles de « Rosenheim et King et de Wieland et Dane ». On reconnaît en II la formule attribuée à la folliculine, qui fait de cette hormone sexuelle un *composé tétracyclique dont un cycle est déjà aromatique*.

Le schéma III se rapporte à l'équilenine, nouvelle hormone sexuelle cristallisée, découverte en 1932 par Girard dans l'urine de jument gravide. Ce composé oestrogène *contient certainement deux noyaux aromatiques*; c'est même le premier exemple connu de l'existence du noyau naphthalénique dans le règne animal. *La parenté entre ces trois squelettes de constitution et ceux de carbures cancérigènes les plus actifs est indiscutable.*

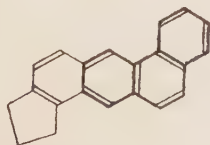
Cette constatation est d'autant plus troublante qu'ayant eu l'idée d'expérimenter le 5:6-cyclopenténo-1:2-benzanthracène et le 1:2-benzopyrène au point de vue de leur activité oestrogène Cook et Dodds ont observé, de façon bien imprévue, que ces carbures possédaient cette deuxième propriété physiologique. Il va sans dire que la dose minima de ces produits provoquant l'oestrus chez le rat, est beaucoup plus élevée (10 à 20.000 fois) que la dose minima de folliculine.

TABEAU

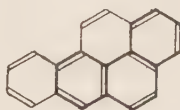
1. *Carbures cancérigènes les plus actifs.*



1 : 2 : 5 : 6-dibenzanthracène



5 : 6 cyclopenténo-1 : 2-benzanthracène

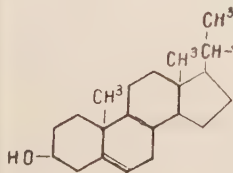


1 : 2-benzopyrène

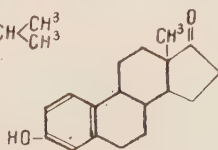
[Les traits forts soulignent le squelette cyclique du type phénanthrène]

2. *Molécules à intérêt physiologique*

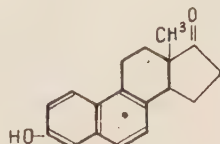
[Les traits forts soulignent le squelette cyclique du type phénanthrène]



I.
Cholestérol



II.
Folliculine



III.
Equilénine

Il ne faut cependant pas oublier que, dans le cas des carbures, la solubilité presque nulle dans la plupart des solvants contrecarre l'expérimentation et que l'absorption très lente du produit injecté rend difficiles les conclusions quantitatives. Quoi qu'il en soit, les carbures précédents provoquent la prolifération cellulaire qui caractérise l'oestrus. Si cette prolifération rappelle, par certains côtés, les étapes précoces d'une croissance maligne le fait est important.

La réciproque n'est pas exacte. On sait que Cook et Dodds ont effectué la première synthèse d'un composé oestrogène: le 1:céto-1:2:3:4-tétrahydrophénanthrène. Ce produit n'est pas cancérigène et ce point de vue un deuxième composé oestrogène de sythèse le 9:10-dihydroxy-9:10-di-n-butyl-9:10-dihydro-1:2:3:5:6 - dibenzanthracène est aussi inactif. Il en est de même pour le dérivé octohydrogéné du 1:2:5:6-dibenzanthracène. Cook en conclut, jusqu'ici, que *la disparition des groupements fonctionnels et la transformation des cycles hexagonaux hydroaromatiques en cycles benzeniques, par déshydrogénation, conditionnnet la propriété cancérigène.*

Actuellement l'expérimentation se poursuit avec beaucoup d'intérêts. Cook et Hewet ont annoncé la synthèse du carbure qui correspond à la folliculine, avec dyshydrogénation de ces deux cycles hexagonaux hydroaromatiques. Ce 1:2-cyclopenténophénanthrène est en essais sur la souris.

Au point de vue chimique, l'effort porte sur la préparation d'un carbure qui dérive, par déshydrogénation du dehydronorcholène déjà obtenu par Wieland à partir

de l'acide cétocholanique. Sa structure prévue est du type benzanthracénique avec les substitutions en 5 et 6 dont l'efficacité est reconnue. Il y a quelques mois Cook et Haslewood ont communiqué leurs premiers résultats ordre chimique sur l'obtention de ce carbure.

Ces deux carbures seront-ils cancérigènes? Leur activité suffira-t-elle à établir un lien entre, d'une part, les stérols, les acides biliaires, les hormones sexuelles et d'autre part, une ou plusieurs molécules cancérigènes inconnues?

L'étude du cancer expérimental ces dernières années s'est enrichie de données chimiques tout à fait imprévues et que la découverte des carbures synthétiques cancérigènes associe la chimie organique au problème de biologie.

RECHERCHES SUR L'ETIOLOGIE ET LE TRAITEMENT DU CANCER EN PARTANT DE LIQUIDES ORGANIQUES

Les travaux de Cook et de ses collaborateurs ont montré que les carbures cancérigènes possédaient des propriétés oestrogènes et que ces carbures ont la même structure chimique (squelette cyclique du phénanthrène) que certains liquides organiques (folliculine, cholestérol, acides biliaires).

La chimie a démontré la parenté certaine des acides biliaires et des stérols avec le groupe des hormones oestrogènes, Cook et Dodds en ont conclu qu'une deshydrogénation de la cholestérine accompagnée de cyclisation était susceptible de produire des substances douées de propriétés néoformantes.

Ces découvertes des auteurs anglais (Cook et son école justifient l'hypothèse qui dirigeait les recherches depuis plus d'un an et demi à l'hôpital Saint-Louis et au laboratoire expérimental de Rouen, dans le but de rechercher les agents chimiques susceptibles de jouer un rôle concérigène, Juster et Caillau ont étudié l'action des liquides organiques et des hormones sur la production, l'évolution, le traitement des tumeurs malignes expérimentales chez le lapin et la souris.

Devant l'insuffisance des enseignements apportés par le cancer provoqué par des agents exogènes, ces auteurs ont interrogé les agents eudogènes d'ordre organique et le rôle possible des substances chimiques élaborées par nos tissus et organes, pensant que leur viciation était capable de susciter ou de favoriser la croissance cellulaire.

Parmi les corps organiques, les folliculines, substance chimiquement définie ($C_{18}H_{22}O_2$) principe hormonale, déterminant l'oestrus et par suite la fécondation, s'est révélée des plus intéressantes, car elle exerce une influence réelle sur l'évolution du cancer.

MM. Juster et Caillaud ont utilisé la solution huileuse en injections chez le lapin soumis aux applications de goudron de pétrole suivant la technique habituelle. Ils ont observé une accélération instable de la cancérisation chez les lapins ainsi traités, comparativement aux lapins témoins non soumis aux injections de folliculine : en six semaines des nodules épithéliomateux, contrôlés par la biopsie ; du volume d'une fève, apparaissent, le lapin témoin restant au stade de la peau rugueuse et alopécique.

En outre la folliculine, injectée seule, entraîne rapidement, chez la souris, une alopécie générale, et l'animal succombe dans un état cachectique intense qui rappelle la cachexie cancéreuse.

D'autre part, chez le lapin, la folliculine, injectée seule, a une action locale sur la cicatrisation du cancer cutané sur la disparition de l'état hyperkeratosique et alopécique de l'oreille cancérisée par le traitement au

goudron. Dans ces actions hormonales la question des doses semble capitale: on sait, d'ailleurs, qu'à faibles doses la folliculine est un excitant de la fonction ovarienne et qu'à doses élevées et répétées elle empêche le développement de l'ovaire, des rates et entraîne même l'involution de l'ovaire adulte chez la lapine.

Il y a également lieu de distinguer dans ces réactions hormonales une action locale et une action générale, et l'insuline en est un exemple.

M. Caillau et Juster ont recherché s'il existe chez l'individu cancéreux une production anormale d'hormones sexuelles. Dans trois cas de cancers internes digestifs (non génitaux) la réaction Friedmann et Brouha qui témoigne de l'activité du prolane a été négative.

Par contre le dosage de la folliculine fait par M. Delaville dans les urines des malades atteints de cancers cutanés (sans lésions viscérales) semble donner un taux élevé. Un tel texte pourrait être utilisé, si les premiers résultats sont confirmés(pour un diagnostic biologique du cancer. Des expériences analogues ont également montré que les injections d'extrait de thymus et testicule au lapin influencent la cancérisation dans les mêmes proportions et les résultats obtenus par Juster et Caillau sont conformes aux conclusions des travaux de Dustin.

TRAITEMENT DU CANCER CUTANE ET EXPERIMENTAL PAR LES LECITHINES

L'action thérapeutique de certains lécithines peut être rattachée à la nouvelle orientation chimique du problème du cancer (Juster-Caillau). Il existe des rapports entre certains corps chimique et les corps cancérigènes.

Les chimistes anglais (Cook, Bittenautd et leur école qui ont isolé ou créé les carbures cancérigènes 1,2,5,6-dibenzanthracène;5,6-cyclopenthéno;1,2 - benzanthracène;1,2-benzopyrène, ont montré que le même squelette cyclique ou type phénanthrène existait dans certains corps organiques : la vitamine D, le cholestérol, les acides biliaries, la folliculine.

La propriété cancérigène serait conditionnée par la disparition des groupements fonctionnels (en cycle benzenique) et la transformation des cycles hexagonaux hydroaromatiques en cycle benzenique par deshydrogénation.

Ces transformations sont possibles, car l'organisme sait deshydrogéner les noyaux hydroaromatiques, comme le démontre l'existence des hormones sexuelles. Des travaux récents laissent entrevoir la possibilité

d'une transformation du cholestérol en carbure d'hydrogène cancérigène.

Le cancer, perturbation chimique de la cellule, peut trouver dans un corps chimique son agent curateur (Juster). L'emploi de la lécithine se justifie par des arguments chimiques et physiologiques : antagonisme de la lécithine et du cholestérol hypolécithinémie des tissus cancéreux, action des lécithines sur les phénomènes d'oxydo-réduction, etc...

Ces arguments doctrinaux renforcent la valeur des faits cliniques observés à l'hôpital Saint-Louis. Les clichés des malades montrent le processus de cicatrisation de ces cancers cutanés vérifiés histologiquement.

Technique. — Après les premières piqûres, il se produit un œdème considérable qui, peu à peu, rétrocede.

La difficulté est de bien imprégner la lésion néoplasique. Au début, le liquide s'échappe par les ulcérations ou pénètre plus difficilement dans le bourrelet néoplasique. Aussi le résultat est plus ou moins rapide suivant la lésion. Les épithéliomas spino-cellulaire ou du type intermédiaire de Darier sont plus sensibles à l'action des lécithines que les épithéliomas baso-cellulaires à stroma dense. Si l'imprégnation est facile (aux lèvres ou joues) le résultat peut être rapide, en un à trois mois. Lorsque la lésion ne retient pas la solution médicamenteuse (au nez par exemple) on doit prolonger le traitement durant plusieurs mois.

Ainsi la sœur Rad... (Obs. XII) avait paru au début complètement réfractaire à ce procédé. Un traitement

persévérant de 6 mois a permis d'obtenir la destruction d'une lésion presque aussi large qu'une pièce d'un franc et très végétante.

Avec une nouvelle préparation plus concentrée M. Juster a détruit au début de novembre 1934 un épithélioma baso-cellulaire de la tempe long d'environ un centimètre sur un demi-centimètre avec une seule injection, il persistait un fort œdème des paupières. Ces deux observations pour ainsi dire extrêmes firent les limites et les possibilités du traitement. D'ordinaire la cicatrice est d'aspect esthétique. Les malades que nous avons vus et qui ont été traités depuis plusieurs mois sans récidives ont de belles cicatrices. Ces cicatrices dépendent d'ailleurs du processus de guérison. D'une manière schématique, MM. Juster et Caillau ont constaté que la cicatrice irrégulière et saillante est consécutive à une cicatrisation par coagulation et sclérose.

Les examens histologiques ont montré les faits suivants : les épithéliomas traités répondent aux types spino-cellulaires baso-cellulaires et mixtes ou intermédiaires. Quelle que soit la variété histologique le processus évolutif étudié au cours et après la cessation du traitement varie peu. Tantôt, c'est un processus coagulant suivi d'une sclérose hypertrophique organisée. Tantôt, c'est un processus protéolytique suivi de sclérose cicatricielle rétractile.

Le processus coagulant débute par une homogénéisation du tissu néoplasique, qui forme un bloc hyalin, ultérieurement fragmenté et disparaissant sans lyse apparente sans formation de cellules géantes, tandis que

s'organise un tissu conjonctif collogène peuplé de cellules inflammatoires. La sclérose est du type hypertrophique et laisse une cicatrice saillante.

Le processus protéolytique plus fréquemment observé débute par une vacuolisation ou protoplasme des cellules tumorales qui fait très rapidement place à une lyse totale du tissu néoplastique et les cellules survivantes sont plongées dans une substance fluide d'aspect fibrineux. Une sclérose atrophique, rétractile et riche en tissu élastique s'ensuit, laissant une cicatrice déprimée.

Le stroma conjonctif qui a servi de support aux tissus cancéreux, paraît après traitement doué d'une vitalité notablement accrue, accentuant encore l'effet curateur.

Les préparations relatives aux cas traités montrent un processus de guérison beaucoup plus homogène et plus régulier que ceux qui succèdent aux procédés thérapeutiques classiques.

Ces constatations histologiques, confirmant les résultats cliniques, démontrent l'action cancéricide de certaines lécithines. Nous disons bien certaines lécithines, car il existe de nombreuses lécithines animales et végétales.

Pharmacologie. — Les préparations lécithinées employées sont : sous forme d'huile lécithinée injectable, de vaseline lécithinée, de liniment calcaire lécithiné.

Les huiles lécithinées injectables ont été préparées avec de la lécithine pure de l'œuf, destinée à des usages pharmaceutiques. Au début de ses recherches, M. Juster

a employé, indistinctement, des huiles lécithinées obtenues avec des lécithines de préparation récente qui donnaient des huiles (pures) peu colorées, et des lécithines de préparation plus ancienne qui donnaient des huiles plus colorées et plus visqueuses.

On a constaté que les résultats de cliniques étaient meilleurs avec les huiles colorées et visqueuses.

Plus tard, MM. Juster et Huerre ont eu l'idée de préparer des lécithines irradiées. La lécithine colorée, a une odeur forte, fut étendue en couches minces dans une cuvette, et soumise pendant une à trois heures à l'irradiation par une lampe de quartz à vapeur de mercure. On a trouvé préférable, pour préparer l'huile à la lécithine irradiée, de dissoudre la lécithine préalablement irradiée dans le chloroforme. La solution chloroformique un peu louche était ajoutée à l'huile d'olive et le tout maintenu au bain-marie bouillant, jusqu'à disparition totale du chloroforme. On obtient ainsi des huiles louches, contenant en suspension des éléments qui, par agitation de l'ampoule dans l'eau chaude, se répartissent dans la masse qui est très visqueuse, mais cependant injectable.

On a d'ailleurs limité la durée de l'irradiation à deux heures : une exposition plus prolongée aux R.U.V. déterminant la présence dans l'huile, après évaporation du chloroforme, de grumeaux d'aspect résineux, impossible à répartir dans l'huile malgré une vive agitation.

On a recherché la toxicité de cette préparation sur l'animal; la souris a supporté $3/4$ de c.c. d'huile, soit

0 gr. 375 de lécithine irradiée. Un lapin de 3 kg. 500 avait paru indisposé par une injection à 15 c.c., soit 0 gr. 70 de lécithine. Il a supporté, sans inconvénient, durant 5 jours consécutifs, 10 c.c. d'huile, soit 0 gr. 50 de lécithine pro die. Une chienne a été traitée tous les deux à trois jours par des injections de 14 c.c., soit 0 gr. 70 de lécithine, chez l'homme était fait jusqu'à 20 c.c., soit un gramme de lécithine, sans observer de signe d'intoxication.

Avec M. Juster nous avons fait à un lapin une injection intraveineuse d'un c.c. d'une solution huileuse de lécithine à 2 %. L'animal, qui fut, après l'injection quelque peu shocké, tachypné, immobilisé, a pu recevoir une deuxième injection intraveineuse d'un c.c. le surlendemain.

On peut conclure à la possibilité d'injecter des doses de lécithine très supérieures à celles qui sont indiquées par les auteurs classiques (2 et 3 c.c. d'huile lécithinée à 0,05 par c.c. (chez l'homme). Les huiles lécithinées qu'on utilise sont nettement douées d'un pouvoir hémostatique. Après une biopsie le sang s'arrête très rapidement à la suite d'une injection locale d'huile lécithinée. Ce pouvoir hémostatique de la lécithine, discuté par les chimistes, peu connu des pharmacologues, semble à peu près ignoré des cliniciens.

Mécanisme physio-pathologique à quoi peut être attribuée l'activité cancéricide des huiles lécithinées.
— 1° En ce qui concerne les huiles lécithinées non irradiées. Remarquons d'abord que la lécithine dont

M. Juster s'est servi, bien que destinée à l'usage pharmaceutique et dénommée lécithine pure de l'œuf, contient encore, du fait de son mode industriel de préparation, une quantité de céphaline et de sphingomyéline.

Quant à la lécithine elle-même, on sait qu'elle est constituée par une combinaison d'acide glécérophosphorique, d'acides gras saturés (surtout acide palmitique avec un peu d'acide stéarique), d'acides gras non saturés (surtout acide oléique avec de l'acide linolique et de l'acide arachidonique et de choline).

Est-ce du fait de sa seule présence que la lécithine arrêterait le développement de la tumeur en établissant l'équilibre « *phospholipide* » anormal dans beaucoup de tumeurs malignes ? D'après Bierig et Lang le rapport « phospholipide stéride s'y présente avec des valeurs exceptionnellement basses, en raison de l'augmentation du taux des stérides plus grande que celle de phosphatides. Il y aurait proportionnalité entre la valeur du quotient étudié et la vitesse de développement de la tumeur dans le cas de sarcome de Jeusel.

Faut-il faire intervenir la présence de composé d'altération de la lécithine ? La lécithine s'oxyde avec une extrême rapidité en présence de l'air, surtout sous l'action de la lumière, avec dégagement d'acide carbonique et formation d'oxyacides qui peuvent atteindre 5 % des acides totaux. La facilité de l'auto-oxydation de la lécithine, en particulier sous l'influence du fer, a même conduit Fourneau et Madinaveitia à penser que les lécithines constituent le véhicule de transport de l'oxy-

gène dans l'organisme en formant des composés d'addition sur la liaison éthylénique.

D'ailleurs ces propriétés des lécithines d'absorber et de relâcher l'oxygène (Rubeer) joueraient un rôle dans les phénomènes généraux d'oxydoréduction physiologique.

Peut-on invoquer les propriétés hémolytiques de la lécithine, propriétés affirmées par certains auteurs (Brinkmann et von Dam), non reconnues par d'autres (Levene et Rolf) ?

Peut-on admettre la présence, dans les tumeurs, d'une phosphatase ou d'une lécithinase dont on constate la présence dans la plupart des tissus, lécithinase qui hydrolise la lécithine avec libération d'acide phosphorique ou de lipiadase de Fiessinger et Clogne, qui décompose la lécithine en libérant la choline ? La choline, d'ailleurs, d'après les recherches de Werner, pourrait avoir une action de lyse cellulaire.

Faut-il faire jouer un rôle important aux impuretés que contient la lécithine utilisée : céphaline et sphingomyéline en particulier ?

On voit la multiplicité des hypothèses qui peuvent être émises. Si certaines sont difficilement vérifiables, plusieurs constituent heureusement des hypothèses de travail.

En ce qui concerne les huiles lécithinées irradiées, Fabre et Simonnet ont établi que la solution alcoolique de lécithine de l'œuf, additionnée d'hématoporphyrine, acquérait par irradiation aux R.U.V. des propriétés hémolytiques énergiques et ils concluaient à la possibi-

lité de la formation de lysocithine de Delezenne et Fourneau.

Ces auteurs ont démontré dans un travail que sous l'action d'une phosphatase que contient le venin de cobra la lécithine est partiellement transformée avec élimination d'acide oléique, en un phosphatide hémolisant, la lysocithine, qui serait l'anhydride de l'éther monopalmitophosphoglycérique de la choline.

Beaucoup plus récemment, Calmette et ses collaborateurs, après avoir rappelé que la lysocithine de Delezenne et Fourneau instantanément hémolytique pour tous les sangs est une cytolytine qui détruit les leucocytes, les cellules épithéliales et les cellules de divers tissus et organes; démontrent que le venin de cobra, au contact des cellules cancéreuses, libère aux dépens de certains matériaux, des humeurs ou des noyaux cellulaires, des produits immédiatement nocifs pour les cellules.

Les expériences qu'ils rapportent montrent que le venin de cobra injecté dans l'eudénocarcinome spontané ou greffé de la souris provoque la fonte du tissu adénocarcinomateux et son élimination à l'extérieur ou sa résorption totale en 15 ou 20 jours. L'activité de l'huile lécithinée irradiée peut-elle être attribuée à la présence de la lécithine ? M. Juster poursuit, pour élucider le problème, des essais sur l'animal et sur l'homme, avec une huile lécithinée préparée en partant d'une huile lécithinée irradiée en solution alcoolique en présence d'hématoporphyrine, c'est-à-dire dans les conditions né-

cessaires pour obtenir une lécithine fortement hémolytique.

Le traitement par son volume d'eau distillée permet de séparer l'huile en deux portions : l'une aqueuse trouble, l'autre constituée par une émulsion d'huile ne contenant qu'une petite quantité d'eau.

Les essais ont permis, dès à présent, de constater que, à volume égal, une solution à 2 % de lécithine irradiée en présence d'hématoporphyrine a une activité cancéricide au moins égale à celle des solutions à 5 % de lécithine.

Quand, pour des raisons diverses, des injections d'huile ne peuvent être faites à la cadence utile, on emploie la vaseline lécithinée à 10 % en frictions-massages sur la tumeur.

Enfin, le liniment oléocalcaire à 1 % de lécithine a été employé comme hémostatique et cicatrisant dans le pansement des plaies cancéreuses chez l'animal et chez l'homme.

Les recherches poursuivies permettront, peut-être, d'établir les causes de cette activité cancéricide. Ces causes ne paraissent pas devoir être nécessairement attribuées à l'action de la lécithine pure, mais peuvent être en relations avec les impuretés que renferme la lécithine ou avec les produits des transformations qu'elle subit sous l'action de l'oxygène ou de l'irradiation.

OBSERVATION I

Mme L. Adz..., âgée de 73 ans, vient consulter dans le service le 27 février 1934 pour une très large et longue ulcération du nez avec un fond bourgeonnant, saignant au moindre contact et qui évolue depuis un an.

1^{re} Biopsie :

L'examen histologique du 10 mars 1934 nous montre un épithélioma spino-cellulaire avec de jeunes bourgeons néoplasiques, nés de la couche basale et envahissant le derme moyen. Une évolution des cellules en globes cornés, mitoses assez fréquentes, quelques monstruosités cellulaires, stroma mauvais, œdémateux, présence de vaisseaux larges.

2^e Biopsie :

Après plusieurs injections par les huiles lécinées, on fait une deuxième biopsie le 14 mai 1934. Son examen révèle que la zone papillaire du derme est envahie par un nombre considérable de vésicules graisseuses qui semblent avoir pris la place du tissu épithéliomateux.

Autour de ces vésicules se sont rangés des amas de cellules lymphoïdes et d'histiocytes. La graisse semble subir l'éviction et se retrouve dans l'épiderme et dans la couche cornée.

Un nodule épithéliomateux persiste, mais à l'état de vestige, il est envahi par des vésicules graisseuses et

des lymphocytes. Un nodule disparu n'a laissé comme vestige qu'un amas fibrineux envahi par les vésicules graisseuses et par un amas de leucocytes. Le traitement par les injections des huiles licithinées est continué, par la suite, la lésion se cicatrise lentement. L'ulcération diminue de plus en plus et vers la fin du mois de juillet 1934, la malade était guérie avec une cicatrice très esthétique.



AVANT



APRES

et
le traitement

OBSERVATION II

Le malade M. J. Bon..., ayant présenté un épithélioma de la lèvre inférieure du type spino-cellulaire

diagnostiqué histologiquement, est traité en 1932 par diathermo-coagulation suivie de radiothérapie (technique du Dr Juster) donnant une très belle cicatrice. Mais en 1934, sur des points kératosiques existants antérieurement au voisinage de la cicatrice est apparu progressivement une lésion néoplasique.

1^{re} Biopsie :

A l'examen histologique on constate une hyperacontose de l'épiderme et les bourgeons malpighiens détachant des cellules isolées qui s'engagent dans le stroma et permettent d'affirmer la malignité du processus.

Après un traitement par les lécithines irradiées en injections locales, une 2^e *Biopsie* est faite en avril 1934 dont l'examen histologique montre : l'absence de toute cellule maligne et la présence des cellules conjonctives qui représentent le stroma, des amas de tissus homogènes et sans aucune structure représentant sans doute du tissu malin détruit. Ces masses sont attaquées par des phagocytes et subissent la lyse sur place.

La lésion néoplasique a disparu totalement à la suite des injections lécithinées.

OBSERVATION III

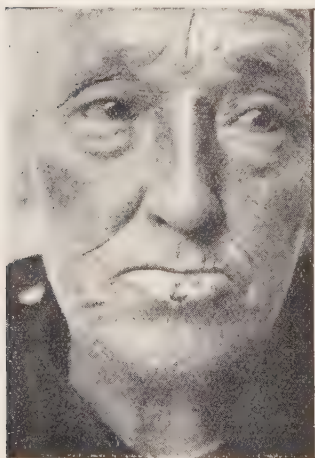
Mme M. Mer..., âgée de 61 ans, est venue consulter dans le service le 5 juin 1934 pour une lésion ulcéro-croûteuse, grosse comme une pièce de 50 centimes, siégeant à la lèvre inférieure qui évoluait depuis plusieurs mois.

Biopsie.

L'examen histologique nous montre un *épithélioma baso-cellulaire*, peu évolué, comportant des bourgeons qui adhèrent encore à l'épithéliome de revêtement. On les distingue d'ailleurs ou par les cellules malignes, ou par leur teinte basophile plus accentuée, et par l'atypie de certaines cellules.

Les éléments qui prolifèrent sont de type indifférencié, mitoses moyennement abondantes et figures de pycnose, bon stroma.

Cette malade a été traitée par des injections locales de lécithines irradiées et le traitement était arrêté le 30 juin 1934. La malade revient le 22 décembre 1934, avec une lèvre inférieure complètement guérie, la cicatrice était très esthétique et à peine visible.



AVANT



APRES

et
le traitement

OBSERVATION IV

M. Ber..., atteint d'épithéliomatoses multiples au nez et à la lèvre inférieure, est examiné le 20 janvier 1934.

Depuis plusieurs mois une lésion ulcéreuse de la lèvre inférieure se développait progressivement.

1^{re} Biopsie :

A l'examen histologique du 20 janvier 1934, on trouve un épithélioma de type intermédiaire. On constate une prolifération malpighienne qui évolue vers l'épithélioma spino-cellulaire, mais de type intermédiaire (globes cornés peu évolués, cellules acidophiles).

Pendant deux mois environ après cet examen histologique, on fait des injections de lécithines.

2^e Biopsie :

Le 18 avril 1934, nous montre le résultat suivant :

Aucune lésion épithéliomateuse ; atrophie partielle des téguments épidermiques. Formation vasculaire importante dans la couche papillaire. *Aspect cicatriciel.*

Le malade est revu au mois de juin 1934 avec une cicatrice très esthétique.

OBSERVATION V

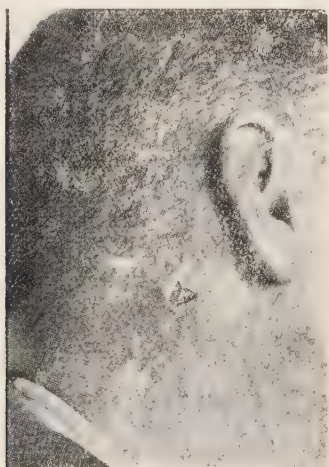
M. E. Rob..., âgé de 54 ans, est entré dans le service le 26 avril 1934, pour une lésion ulcéro-croûteuse siégeant dans la région sous-mastoïdienne droite de forme nodulaire longue de deux centimètres environ. Cette

lésion évoluait depuis deux ans. Au début papilloma-teuse, elle était enlevée au thermocautère. Mais ce trai-tement n'était pas suffisant et la lésion s'était ulcérée depuis huit mois.

Une Biopsie pratiquée dans le service nous montre :

Un épithélioma baso-cellulaire, il évolue attenant aux bourgeons épidermiques et est composé de cellules peu différenciées.

Après un traitement poursuivi pendant trois mois par des injections locales d'huiles lécithinées, on arrive à cicatriser complètement la lésion vers la fin du mois de juillet 1934.



AVANT



APRES

et
le traitement

OBSERVATION VI

Mme Coc... a eu deux électro-coagulations, la première le 18 février 1932, la seconde le 21 août 1932, pour une lésion cancéreuse de la joue droite grosse comme une pièce de 1 franc environ, qui évoluait depuis six mois sur un nœvus. La cicatrice obtenue a été excellente. Mais en décembre 1934, la malade consulte M. le docteur Juster pour une néoformation noirâtre et surélevée qui était apparue depuis quelques semaines sur la cicatrice et semble bien être un néocarcinome. Pas d'adénopathie nettement apparente. On fait des injections locales d'huile lécithinée à la suite desquelles la tumeur disparaît.

OBSERVATION VII

Mme M. Tar..., âgée de 78 ans, venant consulter dans le service le 10 juin 1934 pour une lésion ulcéro-croûtée, presque aussi grosse qu'un franc, de la région latérale gauche du cou, évoluant depuis plusieurs mois.

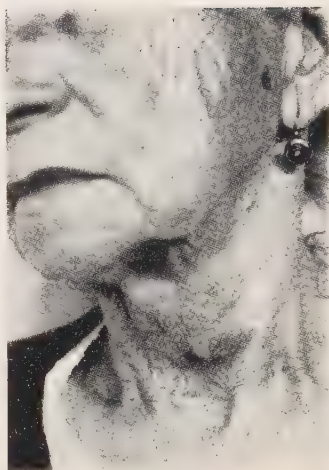
Biopsie :

L'examen histologique de la lésion nous montre : irradiées, la lésion se cicatrise progressivement, pour cornés, sans atypies cellulaires, sans malignité apparente.

Sous l'action des injections locales des lécithines irradiées, la lésion se cicatrise progressivement, pour ne laisser à sa partie inférieure qu'une légère croûte, comme une tête d'épingle.



AVANT



APRES

et

le traitement

OBSERVATION VIII

Mme M. Eng..., âgée de 68 ans, exerçant la profession de fleuriste, est venue consulter dans le service le 5 janvier 1934 pour une ulcération croûteuse siégeant sur la tempe gauche, grosse comme une pièce de 0 fr. 50 environ. Cette lésion évoluait depuis 4 ans.

Biopsie.

L'examen histologique fait le 7 février 1934, montre un épithélioma en évolution vers le type spino-cellulaire, gros bourgeons, composés de cellules acidophiles malignes. Pas de globes cornés, mais de nombreuses cellules dyskeratosiques, hyperkeratose de surface, stroma en réaction du type exclusivement lymphoïde.

Traitée par des préparations lécithinées, la malade est revenue le 13 décembre avec une lésion complètement cicatrisée.

OBSERVATION IX

Mme A. Ric..., âgée de 44 ans, est venue consulter le 6 mars 1934 pour un cancroïde de la face ayant la forme d'un tubercule en évolution depuis un mois et pour une pelade de la région pariétale droite.

Biopsie :

Le 15 mars 1934, l'examen histologique montre une structure nettement épithéliomateuse.

A la suite de trois injections intratumorales par des lécithines faites du 5 avril au 20 avril 1934, la tumeur a disparu progressivement.



AVANT



APRES

et
le traitement

OBSERVATION X.

Mme Ger..., âgée de 56 ans, consulte dans le service le 20 février 1934 pour une ulcération de la tempe gauche apparue il y a huit ans, qui grossit et se développe progressivement. En 1932, donc deux ans avant, l'ulcération est traitée par galvanothérapie. Lorsque nous voyons la malade, l'ulcération, vaguement ovulaire, saigne au moindre contact. Il existe un bourrelet à son pôle supérieur avec rétraction tissulaire. La lésion repose sur une induration profonde.

1^{re} Biopsie le 10 février 1934 :

Epithelioma baso-cellulaire. Pendant quelques mois, traitement par les huiles lécithinées, qui cicatrise apparemment la lésion (fin décembre).

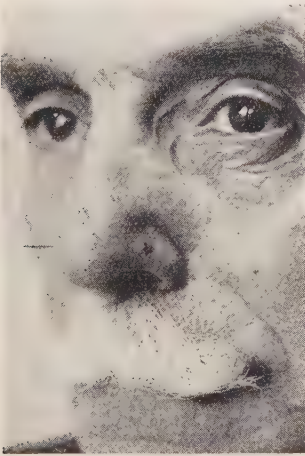
2^e Biopsie le 20 novembre 1934 :

Nous montre quatre zones, une première avec quelques cellules malignes, une deuxième papillomateuse sans cellules malignes. Une troisième relevée; sous l'ulcération un bourgeon malin; enfin une quatrième zone : bourgeon malin étalé sous l'épiderme intact, pas d'invasion profonde, grand nombre de mitoses avec stroma œdémateux. L'examen histologique montre une structure nettement épithéliomateuse.

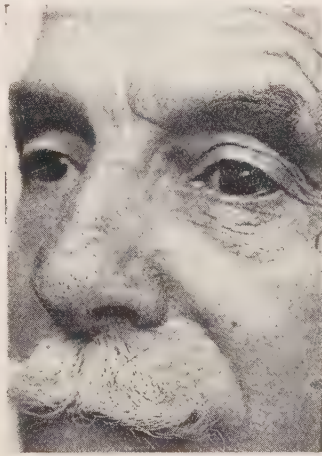
OBSERVATION XI

M. Vil..., âgé de 68 ans, vient consulter au début du

mois de juin 1934 pour un cancroïde de l'aile gauche du nez, de la taille d'un gros pois. Durant le mois de juin il reçoit des injections locales de lécithine et vers la fin du même mois la lésion s'atténue progressivement. Lorsque le malade revient, au mois de décembre 1934, la lésion était disparue à peu près complètement, ne laissant qu'une légère induration.



AVANT



APRES

et
le traitement

OBSERVATION XII

La sœur Rad... présente depuis plusieurs mois une lésion très végétante de l'aile droite du nez, grosse comme une pièce de un franc.

1^{re} Biopsie le 29 avril 1934 :

L'examen montre un épithélioma baso-cellulaire

composé de petits nodules de cellules mal différenciées avec tendance à la kératinisation, des cellules diskératosiques de la variété intermédiaire. Peu de mitoses. Pycnoses fréquentes.

La lésion est traitée par injections locales de lécithines, mais le bourrelet très dur s'opposait à la diffusion du liquide. Le traitement est arrêté en juillet 1934 et repris au mois de septembre 1934.

2° Biopsie le 22 novembre 1934 :

L'examen montre un épithélioma baso-cellulaire dont les cellules sont dissociées, détachées les unes des autres et immergées en série dans une coagulation séro-fibrineuse. Processus de guérison par lyse.

Les injections de lécithine ayant pu être faites par seringue de Guyon, l'on arrive à imprégner progressivement la lésion qui a presque complètement fondu en décembre 1934.

CONCLUSIONS

Dans cet exposé, nous nous sommes inspirés des travaux récents qui ont renouvelé l'étude de la maladie cancéreuse :

Recherches sur la cellule cancéreuse et son mécanisme fermentatif (Warburg et ses élèves).

Etudes des terrains cancéreux (Reding et l'école belge).

Découvertes et études des corps chimiques cancérigènes (chimistes anglais Cook, Buttenaudt et leur école).

Recherches sur l'étiologie et la thérapeutique du cancer expérimental par des substances organiques (Juster, Caillau et Huerre).

Nous devons considérer actuellement le cancer comme une perturbation cellulaire d'origine chimique. Un traitement peut être basé sur ces données étiologiques.

L'expérimentation a montré à MM. Juster, Caillau et Huerre l'action cancéricide de certaines lécithines. Dans ce travail nous exposons les résultats obtenus dans les cancers de la peau par des injections locales de préparations lécithinées. Nous avons vu la disparition clinique et anatomique des lésions cancéreuses cutanées,

contrôlées par l'histologie. L'intérêt de ces recherches est de montrer la possibilité de la destruction élictive des tissus cancéreux par des substances chimiques organiques.

Vu : Le Doyen,
G. ROUSSY.

Vu : Le Président de la Thèse,
GOUGEROT.

Vu et permis d'imprimer
Le Recteur de l'Académie de Paris
S. CHARLETY.

BIBLIOGRAPHIE

- ALBERTS. — Dar carcinom in historischer und experimentabl. pathologischen Beziehung Jena, 1887.
- ANGELIS (G.). — Bull. Soc. Ital. Biol. Sper. 1928, 3, 1340-1347.
- BANG (F.). — Bull. Ass. fr. Et. Cancer, 1923, 12, 134.
- BAYET (A.). — a) Bull. Acad. Méd. Belge, 1924; b) C.R. Congrès à Strasbourg, 1923, 11, 15; c) Le cancer, Bruxelles, 1923, 1, 5.
- BOORST (M.). — a) Allgemeine pathologie der malignen Geschwülste, Leipzig, Stirgel, 1924, b.Z. für Krebsforschung 1924, 21, 337-40.
- BUROWS (U.). — a) Proc. Roy. Soc. London, 1932, B. 111, 238-247; b) Ann. J. Cancer, 1933, 17, 1-6.
- CAILLAU et JUSTER (E.). — Soc. du Cancer, février 1934.
- CENTANNI et BROOKING. — Tumori, 1912-1, 649, 660.
- CALMETTE, SAENT et L. COSTIL. — Effet du venin de cobra sur les greffes cancéreuses et sur le cancer spontané (et adénocarcinome) de la souris. C.R. Ac. des Sciences, 17 juillet 1933.
- COOK (J.W.). — J. Chem. Soc., 1930, 1007-1095; 1931, 487, 489, 499, 199, 507, 2524-28, 2529-32, 3273-79 ; Proc. Roy. Soc. London, 1932, B. 111, 485, 96.

- COOK (J.W.) et alias. — Proc. Roy. Soc., 1933, B. 113, 273, 277, 208, 207.
- COOK (J.-W.) et DOODS (E.C.). — *a*) Nature, 1933, 131, 205; *b*) et NEWETT (C.L.), ind. 1, p. 56.
- COOK (J.W.), NEWETT (C.L.) et HIEGER (J.). — J. Chem. Soc. 1933, 396-98; Nature, 1912, 130, 926.
- DIELMAN (U.T.). — *a*) Nederlandsch, Tidscher, v. Genees, 1926, 67 I, 1416, 1424; *b*) Bull. Ass. Fr. Cancer, 1923, 12, 24-30.
- DELGADO (R.). — Semana Med. Buenos-Aires, 1931, I, 813-918.
- GIRARD (A.). — Bull. Soc. Chim. Biol., 1933, 15, 596.
- GILBERT. — Bull. Acad. Roy. Med. Belg., 1919, 26, 627-631.
- HERMIGNY DE BRUCE. — Thèse Lille 1934.
- HENRY (S.A.), KENNAWAY (N.M.) et KENNAWAY (E.L.). — J. Hyg., 1931, 31, 125-137.
- Mme HOFMANN. — Thèse Paris, 1930, 395-396.
- JCHIKAWA (K.) et BAUM (S.M.). — Bull. Assoc. Fr. Cancer, 1923, 12, n° 9.
- DE JONG (S.J.), MEYER (S.) et MARTINEAU (J.). — Bull. Assoc. Fr. Cancer, 1924, 13, 326, 329.
- JUSTER (E.). — Les trait. physiothérap. et biol. du cancer cutané. Journal de méd. de Paris, 3 mai 1934.
- JUSTER (E.) et CAILLAU. — Les données actuelles du problème du cancer. Press. Méd., n° 52, du 30 juin 1934.
- JUSTER (E.). — Chimie des hormones sexuelles et chimie des corps cancérigènes et cancéricides. Jour. de Méd. Paris, 20 juillet 1933, et Bull. de la Soc. Méd. du X^e arrt., février 1934.
- JUSTER (E.) et HUERRE (R.). — Action de certaines léci-

- thines sur le cancer cutané, Soc. de Biol., séance du 14 avril 1934.
- JUSTER (E.). — Les progrès et les espoirs de la thérap. anticancéreuse. Soc. Odontologique de France, séance du 30 octobre 1934.
- KING. — Hydrolyse gremanstaire de lécith. Boclam. t. XXV, pp. 799, 811, 1931.
- LEVENUE et JADA ROLF. — Acide gras de la lécithine. Journ. Biol. Chem., t. XXXXVI, pp. 148 à 207.
- LEVENE et JADA ROLF. — Ac. gras non saturés de la lécith. de l'œuf. Journ. Biol. Chem., t. 41, pp. 507 à 513, 1922.
- MOISIN (J.). — Bull. Ass. Fr. Et. Cancer, 1923, 12, 488-508.
- NARAT (J.K.). — J. Cancer Res., 1925, 9, 135-147.
- OBERLING (Ch.) et BOILEANU (C.). — Bull. Ass. Fr. Et. Cancer, 1931, 20, 90.
- PÉRICAUD (M.). — Néoplasmes, 1929, 8, 85, 89.
- PALIT et DHAR. — Oxydation photochimique de la lécithine par l'oxygène de l'air. Bull. Soc. Chim., 1931, p. 508.
- ROFFO (A.H.). — Néoplasmes, 1932, 11, 77, 89.
- ROSS (H.C.). — J. Cancer Res., 1918, 3, 321.
- SAUNIÉ (C.) et TINHAUT (R.). — Les agents chim. cancérigènes. Bull. des an. fr. étud. cancer, 6, 38.
- TRIEFFI (M.). — Gior. Ital. Dermat. e Sifil., 1924, 65, 553, 1925, 66, 302.
- VELLUZ (L.). — Conf. faite Soc. de Pharm. Paris, 6 décembre 1933.
- WOOD (H.B.). — J. Cancer Res., 1929, 13, 97, 102.
- YAMAGIWA et ITCHIKAWA. — Mitteilungen aus der med. Facultät zu Tokyo, 1917, 17, 63.

Imprimerie Spéciale de la Librairie L. RODSTEIN. — Paris
